Imagerie médicale
Trois exemples d'innovation

André Syrota
Directeur des sciences du vivant au CEA, professeur de biophysique et médecine nucléaire à la faculté de médecine de Bicêtre, chef du service hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Orsay

De la radiologie à l'imagerie par résonance magnétique, en passant par la médecine nucléaire : histoire de l'innovation en imagerie médicale.

Il peut être périlleux de dégager des mécanismes généraux de la genèse de l'innovation, même lorsque l'on considère un sujet limité tel que celui de l'imagerie médicale. La comparaison de l'origine et de l'évolution de trois méthodes, la radiologie, la médecine nucléaire et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, est à cet égard intéressante. L'échographie ultrasonore sera brièvement évoquée. La perspective historique permet de comprendre la genèse et l'évolution comparée de ces différentes méthodes.

Naissance de la radiologie en six mois

Le 8 novembre 1895, W. C. Röntgen met en évidence « une nouvelle sorte de rayonnement ». Le 22 décembre, il effectue la première radiographie de la main de M^me^ Röntgen. La radiologie est née six semaines après la découverte d'un phénomène physique nouveau et inexpliqué, les rayons X. Le 28 décembre, Röntgen envoie sa première communication scientifique à l'Académie de Wursburg : « *On doit considérer que les rayons X proviennent de la zone de la paroi du tube de verre qui est la plus fluorescente* ». La science se propage vite, même à cette époque. Le 20 janvier 1896 H. Poincaré montre à Becquerel la première radiographie que lui a envoyée Röntgen. Il suggère que les substances fluorescentes peuvent émettre des rayons X. Cette fausse piste va cependant permettre à Becquerel, expérimentateur hors pair, de faire une autre découverte. Il observe effectivement, le 24 février, un faible noircissement d'un film recouvert de sulfate double d'uranium exposé pendant un jour au soleil. La substance étant fluorescente, l'observation est compatible avec l'hypothèse de Poincaré sur la nature des rayons X. Le 1^er^ mars, Becquerel note un fort noircissement après 4 jours d'exposition, mais il observe les mêmes effets après une exposition de 5 heures au soleil ou de 5 heures à l'obscurité, ce qui est incompatible avec l'hypothèse de la fluorescence. De fait, il constate le 23 mars un noircissement du film avec des sels d'uranium non fluorescents. Il conclue le 18 mai que l'effet n'est pas dû à la fluorescence, mais à une propriété spécifique de l'uranium. C'est la découverte de la radioactivité naturelle. En 1898, Pierre et Marie Curie découvrent le polonium et le radium. W. C. Röntgen reçoit en 1901 le premier prix Nobel de physique et en 1903 ce sont H. Becquerel, P. et M. Curie qui se voient à leur tour décerner le prix Nobel de physique.

Le fait intéressant est que la découverte de la radioactivité naturelle va donner naissance presque immédiatement à la radiothérapie et non pas à l'imagerie, la médecine nucléaire naissant en fait, comme on va le voir, seulement au lendemain de la Seconde Guerre mondiale. En effet les premiers effets des rayons X sont publiés dans le *Lancet* dès 1896, soit quelques mois après leur découverte. À partir de la mi 1996 débutent les premiers essais d'irradiation de lésions cutanées avec des rayons X. Peu après, en 1900-1901, P. Curie et H. Becquerel décrivent les réactions

Les grandes étapes de l'imagerie médicale

Initiée au début du siècle avec la radiographie par rayons X, l'imagerie médicale connaît depuis ces vingt dernières années un développement fulgurant. De nouvelles techniques comme l'IRM (imagerie par résonance magnétique) ou la TEP (tomographie par émission de positons) sont aujourd'hui accessibles aux patients, et permettent de faire des analyses *in vivo*, de visualiser le fonctionnement cérébral ou cardiaque… Par ailleurs, en offrant la possibilité de suivre le trajet d'un médicament dans le corps, elles apportent un atout capital dans le développement de nouveaux médicaments.

Toutes ces méthodes peuvent être classées en deux catégories :

- Les techniques n'utilisant pas de traceur radioactif : ce sont les propriétés intrinsèques de l'objet à visualiser qui sont exploitées. C'est le cas des rayons X (absorption de la matière), de l'IRM (résonance, sous l'effet d'un champ magnétique intense, des noyaux d'hydrogène, très présents dans l'eau et les graisses des tissus), de l'échographie (réflexion des ultrasons aux interfaces)… Ces techniques permettent en général de faire une image anatomique. Toutefois, avec l'IRM, on peut également faire de l'imagerie fonctionnelle (IRMf), par exemple en visualisant la variation de débit sanguin, *via* les propriétés magnétiques de l'hémoglobine…
- Les techniques nécessitant un traceur (élément radioactif ou isotope stable) : le traceur est fixé à la molécule que l'on souhaite suivre, qui est administrée dans le corps (en général par voie intraveineuse). Un équipement adapté (caméra en TEP et SPECT, ou aimant pour la résonance magnétique nucléaire, RMN) permet de visualiser le trajet de ce traceur.

La TEP utilise comme traceurs des isotopes artificiels de l'oxygène, du carbone ou du fluor, émetteurs de positons. Ces traceurs radioactifs peuvent être fixés sur une molécule d'eau (pour l'observation du débit sanguin), une molécule proche du glucose (pour la consommation de glucose dans le cerveau), des acides gras (pour la synthèse protéique), ou encore sur des molécules à usage thérapeutique. Dans ce dernier cas, la TEP permet de visualiser in vivo le trajet et la localisation du médicament dans le corps humain, mais aussi de le quantifier dans ses sites d'action spécifiques.

La tomographie par émission de simples photons (TEMP, ou encore SPECT), quant à elle, utilise des isotopes stables de l'iode, du technétium, du thallium ou de l'indium, qui émettent des rayons gamma. Cette technique permet de visualiser la distribution tridimensionnelle du radiotraceur et également de le quantifier dans les tissus de l'organisme sur lesquels il agit.

La spectroscopie RMN, qui utilise le même principe physique de résonance magnétique nucléaire que l'IRM, permet en outre, si l'on utilise des isotopes stables, d'obtenir des informations sur le métabolisme des molécules marquées que l'on injecte au patient : elle permet de déterminer quelles molécules et dans quelles proportions sont contenues dans un volume bien défini d'un tissu biologique. Cela peut être particulièrement utile pour l'étude du métabolisme de certains médicaments. ■

cutanées produites par le dépôt de radium sur leur propre peau. P. Curie en voit immédiatement l'intérêt et donne du radium à un dermatologue de l'hôpital Saint-Louis, le Dr Danlos, qui l'utilise pour traiter des lésions de lichen. Les résultats positifs conduisent à la fondation de l'Institut du radium à Paris en 1909.

La médecine nucléaire

C'est en fait la découverte de la radioactivité artificielle en 1934 par Irène et Frédéric Joliot qui va permettre la naissance de la médecine nucléaire ; encore faudra-t-il attendre encore une dizaine d'années supplémentaires. I et F. Joliot envoient une communication publiée dans les comptes rendus de l'Académie des sciences le 15 janvier 1934. Elle mérite d'être citée du fait de sa clarté qui n'a d'égale que son importance et qui va leur valoir le prix Nobel de physique quelques mois plus tard, en 1935. « *Nous plaçons une feuille d'aluminium à un millimètre d'une source de polonium. L'aluminium ayant été irradié pendant 10 minutes environ, nous la plaçons au-dessus d'un compteur de Geiger-Muller portant un orifice fermé par un écran de 7/100 de millimètre d'aluminium. Nous observons que la feuille émet un rayonnement dont l'intensité décroît exponentiellement en fonction du temps avec une période de 3 minutes 15 secondes… Il s'agit donc ici d'une véritable radioactivité qui se manifeste par l'émission d'électrons positifs* ». C'est la découverte de la radioactivité artificielle. En septembre 1934 se tient la Conférence internationale de physique à Londres. La découverte des Joliot-Curie intéresse les média qui, influencés par le nom de Curie, en soulignent l'intérêt probable pour un nouveau type de radiothérapie. Le journal *Le Soir* rapporte des propos de F. Joliot : « *Il est très possible, si nos expériences réussissent, que nous puissions fabriquer une substance dont les applications médicales obtiendront le même effet que le radium.* » De façon intéressante le *Petit Journal* écrit : « *Pour le traitement du cancer, Irène Joliot-Curie et son mari posséderaient la formule du radium artificiel… On laisse entendre à cette occasion que la fille de Mme Curie pourrait bien recevoir le prix Nobel.* » On voit comment les journalistes, emportés par le nom de Curie (Joliot était encore un inconnu pour le grand public), ont pensé que la radioactivité artificielle serait un nouveau moyen qui permettrait d'amplifier les succès de la radiothérapie.

Pour que la médecine nucléaire puisse voir le jour, il fallait réunir trois autres conditions. Deux sont techniques, la troisième conceptuelle.

Il fallait d'abord pouvoir produire à grande échelle ces nouveaux radioéléments artificiels. En 1933, E. O. Lawrence construit le premier cyclotron à Berkeley, en 1939, O. Hahn et M. Strassmann découvrent la fission du noyau d'uranium et, en 1942 L. Szilard et E. Fermi obtiennent à Chicago la divergence de la première pile. La seconde avancée technique est l'informatique, qui va permettre le développement de la scintigraphie, puis, avec l'augmentation exponentielle de la puissance des composants parallèlement à une

baisse constante des prix, la tomographie puis l'IRM.

Le concept à la base de la médecine nucléaire et qui aujourd'hui a envahi le champ de la radiologie, de l'IRM fonctionnelle et plus récemment de l'imagerie ultrasonore est ce que l'on appelle depuis G. Hevesy « *la méthode des indicateurs* ». En 1912, G. Hevesy propose l'utilisation d'éléments radioactifs comme traceurs. Il l'applique d'abord en chimie puis, en 1923, il propose le ^{212}Pb comme traceur pour mesurer l'absorption et le transfert du plomb dans les plantes en 1934, il utilise l'eau lourde, D_2O (un isotope non radioactif) pour mesurer l'élimination d'eau dans le corps humain ; surtout, il publie dans *Nature* en 1935 un article « *The formation of the bones is a dynamic process, involving continuous loss and replacement* » qui révolutionne la physiologie et généralise l'utilisation des traceurs, notamment le phosphore-32. En 1922, A. Lacassagne fait la première autoradiographie, mais il s'agit évidemment d'images de coupes d'organes de rat. Ce qui est remarquable c'est que dès 1935 Frédéric Joliot écrit que l'on doit « *prévoir l'emploi de ces éléments radioactifs en tant qu'indicateurs pour étudier le comportement de leurs isotopes inactifs dans certaines réactions chimiques ou dans les phénomènes biologiques* », et en 1937 : « *La méthode des indicateurs, employant des radioéléments synthétiques, permettra d'étudier plus facilement le problème de la localisation et de l'élimination d'éléments divers introduits dans les organismes vivants. Dans ce cas, la radioactivité sert uniquement à déterminer la présence d'un élément dans telle ou telle région de l'organisme. Il n'est pas utile dans ces conditions d'introduire des quantités importantes de l'indicateur radioactif… Aux endroits que l'on apprend ainsi à mieux connaître, où les radioéléments seront localisés, les rayonnements émis produiront leur action sur les cellules voisines. Pour ce deuxième mode d'emploi, il sera nécessaire d'utiliser des quantités importantes de radioéléments. Ceci trouvera probablement une application pratique en médecine dans le traitement de certaines maladies. Pour mener à bien ces travaux, il sera nécessaire de disposer de quantités relativement importantes de ces radioéléments* ». L'idée qu'expose là F. Joliot est la base de la thérapie par des agents ciblés, notamment par des molécules marquées par des émetteurs radioactifs beta ou alpha, en plein essor actuellement.

Pendant les vingt-cinq années qui suivent la fin de la guerre les industriels ont apporté des améliorations certes significatives aux tubes à rayons X, aux détecteurs pour les rayons X et les gamma ainsi qu'aux films, ce qui a notamment permis de réduire les doses délivrées aux malades et au personnel, mais il n'y a eu aucune rupture technologique majeure. Par contre, une imagerie radicalement nouvelle est née dans les années soixante et ces innovations ont été rendues possibles par le développement d'ordinateurs suffisamment puissants et financièrement abordables par les institutions de soins.

Le mariage de l'ordinateur et de l'imageur

Le développement majeur est la tomographie numérisée, c'est-à-dire le mariage de l'ordinateur et de l'imageur. On peut citer les principales dates : 1961, W. H. Oldendorf : « *isolated flying spot detection of radiodensity discontinuities displaying the internal structural pattern of a complex object* » ; 1963, D. Kuhl : « *image separation radioisotope scanning* » ; 1964, A. M. Cormack (prix Nobel 1979) : « *representation of a function by its line integrals, with some radiological applications* » ; 1973, G. N. Hounsfield (prix Nobel 1979) : « *computerized transverse axial scanning (tomography) Part I. Description of system* ». Enfin, en 1975, M. E. Phelps, M. M Ter-Pogossian, D. E. Kuhl publient un article dont le titre est : « *Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography* », qui marque la naissance de la tomographie par émission de positons (TEP). Il faut cependant remarquer que la première image d'une coupe transverse de cerveau (on devine en fait le cerveau et les ventricules dans la boite crânienne) obtenue par Hounsfield avec le scanner d'EMI a nécessité plus d'une dizaine d'heures d'ordinateur, alors que la reconstruction est pratiquement instantanée aujourd'hui. Même s'il y a eu beaucoup d'améliorations techniques, les progrès essentiels sont dus à ceux de l'informatique. L'accroissement exponentiel de la puissance des composants permet de produire des coupes tomographiques avec toutes les méthodes ; les images radiologiques deviennent des images tomographiques (scanner X) et la scintigraphie devient la gammatomographie ou SPECT (« *single photon emission computed tomography* »).

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) repose, comme son nom l'indique, sur un phénomène physique décrit pour la première fois en 1946 par F. Bloch, l'induction nucléaire, suivi en 1947 par la description par E. M. Purcell de l'absorption par résonance due à des moments magnétiques nucléaires dans un solide. Tous deux reçurent en 1952 le prix Nobel de physique. La première application en médecine est obtenue par R. Damadian en 1971 (« *Tumor detection by nuclear magnetic resonance* ») mais la première image, c'est-à-dire le début de l'IRM, est due en 1973 à P. C. Lauterbur (« *Image formation by induced local interactions : examples employing nuclear magnetic resonance* »). Il s'agissait de la simple image de deux tubes vus en coupe transversale, l'un rempli d'eau, l'autre de graisse. Il était alors loin d'être évident que l'on obtiendrait vingt ans plus tard les images de la qualité que l'on connaît, alors que la RMN a une très mauvaise sensibilité si on la compare à la sensibilité de détection des rayons X ou des molécules radioactives. Là encore, au-delà des améliorations techniques des aimants, des bobines de gradients et des antennes de localisation, c'est l'informatique qui va permettre l'acquisition d'images tridimensionnelles dans des délais très courts, compatibles avec ceux d'un examen médical.

Imagerie fonctionnelle

Ces dix dernières années, l'IRM a eu un développement inattendu avec l'imagerie fonctionnelle (IRMf). La qualité anatomique des images IRM, malgré une sensibilité intrinsèque très faible, est due à ce que l'on détecte les spins des protons, c'est-à-dire des noyaux d'hydrogène, constituants notamment des molécules d'eau qui représente 75 % du corps humain, et des molécules de graisse ; autrement dit, même si le pouvoir de détection de la RMN est faible, le nombre de molécules émettant un signal est si considérable que l'on peut détecter une image de qualité exceptionnelle, comparée à celle du tomodensitomètre ou de la scintigraphie. Mais de là à voir le cerveau en fonction au cours de

tâches cognitives — percevoir, comprendre une langue, mémoriser, calculer, prévoir une action, porter un jugement… —, il y a un fossé que peu de chercheurs auraient imaginé pouvoir combler. Pourtant les premières images fonctionnelles du cerveau (par opposition aux images anatomiques représentant seulement la morphologie du cerveau) ont été publiées en 1991 par J. W. Belliveau *et al.* dans un article dont le titre est : « *Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging* ». Il n'y avait pas en fait de concept nouveau les auteurs n'ont fait que transcrire en termes de RMN ce qui faisait le succès depuis dix ans de la TEP, à savoir pouvoir mesurer la perfusion sanguine cérébrale par la méthode des traceurs en utilisant l'eau marquée à l'aide de l'oxygène-15, un émetteur de positons ayant une période physique très brève (2 minutes), méthode mise au point par M. Raichle. En effet, au lieu d'utiliser un embole intraveineux d'eau radioactive, les auteurs ont eu recours à un embole de gadolinium, une terre rare qui donne un signal en RMN. Le principe des mesures était totalement calqué sur celui de la TEP. L'inconvénient était que le gadolinium, qui devait être injecté au moins deux fois à quelques minutes d'intervalle, est toxique. En fait, la même idée a été immédiatement reprise en 1992 par Ogawa S. *et al.* : « *Oxygenation -sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields* », appelée aujourd'hui communément la méthode BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Cette fois, le signal est celui des protons (donc un signal important), modulé par la proportion d'hémoglobine dans le sang circulant, qui dépend de l'activité neuronale régionale. Le principe en est le suivant. Lors d'activations cérébrales, il y a ouverture de canaux ioniques (Na^+, K^+) et propagation de potentiels d'action dont la durée est de quelques ms. Cette activité électrique est détectable par l'électroencéphalogramme (ou le champ magnétique associé par magnéto encéphalographie), mais sa durée très courte est incompatible avec la durée d'acquisition d'une image de TEP ou d'IRM. On sait cependant depuis le début du XX^{e} siècle que la propagation des potentiels d'action s'accompagne de phénomènes métaboliques que l'on interprète facilement aujourd'hui. En effet, l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques nécessitent de l'énergie (ATP, donc oxygène et glucose), ce qui se traduit par une augmentation du débit sanguin cérébral régional et une augmentation du volume sanguin régional que l'on mesure en TEP. Dans la technique Bold, on peut dire que l'hémoglobine est l'agent de contraste endogène, l'augmentation de la quantité d'oxyhémoglobine se traduit par une augmentation du signal T_2/T_1. Les variations de signal sont certes faibles, de l'ordre de 2 % à 5 % à 1,5 Tesla mais elles augmentent à 10 % à 15 % à 4 T, ce qui explique la course aux champs magnétiques élevés à laquelle se livrent les constructeurs actuellement. Rappelons qu'au début de l'IRM les premiers aimants installés dans les hôpitaux avaient un champ magnétique de 0,15 T ou 0,5 T, puis que l'on est monté à 1,5 T, la norme actuellement. Les industriels proposent maintenant à leur catalogue des aimants à 3 T, et aux États-Unis un aimant à 9,4 T est en cours d'installation. On voit ainsi comment l'industrie s'adapte rapidement à un développement conceptuel original quand elle voit les applications que l'on peut en escompter en neurologie et en psychiatrie par exemple.

Sans entrer dans les détails, les mécanismes de l'innovation dans l'imagerie ultrasonore sont assez parallèles à ceux de l'IRM. Un principe physique, ici très simple : la réflexion des ondes ultrasonores sur des interfaces d'impédance acoustique différentes, dont les lois sont identiques à celles de la réflexion de la lumière entre deux milieux d'indices différents. Une première application à la marine, le sonar, qui donnera l'échographie en mode A dans les années cinquante. La mesure des vitesses par effet Doppler sera rapidement appliquée en médecine à la mesure de la vitesse du sang dans les artères et les veines superficielles. Là encore, le développement de l'électronique et de l'informatique va permettre la réalisation d'appareils de plus en plus complexes (échographie à balayage en mode B, puis surtout l'échographie en temps réel). Aujourd'hui les appareils combinent images bi- voire tridimensionnelles avec la visualisation des écoulements dans les cavités cardiaques et les vaisseaux (Doppler couleur…) ; ils sont dotés d'une électronique complexe et d'une informatique relativement lourde, et sont devenus des appareils beaucoup plus coûteux bien qu'assez simples d'emploi.

Ainsi, même si toutes les méthodes d'imagerie tirent leur origine de l'interaction d'ondes ou de particules avec la matière, la distance séparant la découverte physique de la première application médicale peut différer considérablement. À l'inverse, les progrès fulgurants de l'informatique ont permis des développements communs, notamment au niveau de la reconstruction, de l'analyse et de la visualisation des images bi- et tridimensionnelles, du traitement quantitatif des informations. Finalement on assiste actuellement à la fusion des images, par exemple fusion des images obtenues par IRM et par TEP voire par scanner X et TEP réunis dans le même instrument pour les applications oncologiques ; c'est ce que l'on appelle la multimodalité.

Une deuxième évolution se dessine également depuis très peu de temps. De purement morphologiques, les méthodes telles que l'échographie ou l'IRM deviennent aussi des méthodes fonctionnelles comme la gammascintigraphie ou la TEP en utilisant la méthode des traceurs. Au milieu de XIX^{e} siècle, l'inventeur de la médecine expérimentale, Claude Bernard, indiquait à Ernest Renan qui l'a relaté que « *on ne connaîtra la physiologie que le jour où l'on saura décrire le voyage d'un atome d'azote depuis son entrée dans l'organisme jusqu'à sa sortie* ». Ce qui était totalement hors de portée du savant de cette époque connaît en ce début du XXI^{e} siècle une pleine réalisation grâce à une série d'avancées techniques, rendues d'abord possibles par la radioactivité et aujourd'hui aussi dans une certaine mesure par l'IRM, et de toutes façons par la combinaison de plusieurs méthodes lorsqu'on aborde la pathologie. C'est certainement dans la description du voyage fait par le médicament dans le corps que réside aujourd'hui une des avancées les plus intéressantes dans le domaine pharmaceutique. Mais nous avons vu aussi que quand nous parlons, lisons, bougeons, pensons… certaines aires de notre cerveau s'activent. Cette activation électrique et chimique des neurones se traduit par une augmentation du débit sanguin local dans les régions cérébrales concernées par cette activation. La TEP d'abord, puis en utilisant les mêmes principes physiologiques, l'IRM aujourd'hui permettent de produire des images sensibles au débit sanguin avec une grande précision anatomique (1 mm) et temporelle (1/10 de seconde), et ce sans recours à l'injection d'une substance ou molécule particulières.